

ANNEE 1940

THÈSE

N° 74

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

René, Jacques PLENIER

Né le 24 Décembre 1914, à NANTES (Loire-Inférieure)

Ancien Externe des Hôpitaux de Nantes

Contribution à l'étude
du Diagnostic et du Traitement
du Coma barbiturique

Président : BAUDOIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

René, Jacques PLENIER

Né le 24 Décembre 1914, à NANTES (Loire-Inférieure)

Ancien Externe des Hôpitaux de Nantes

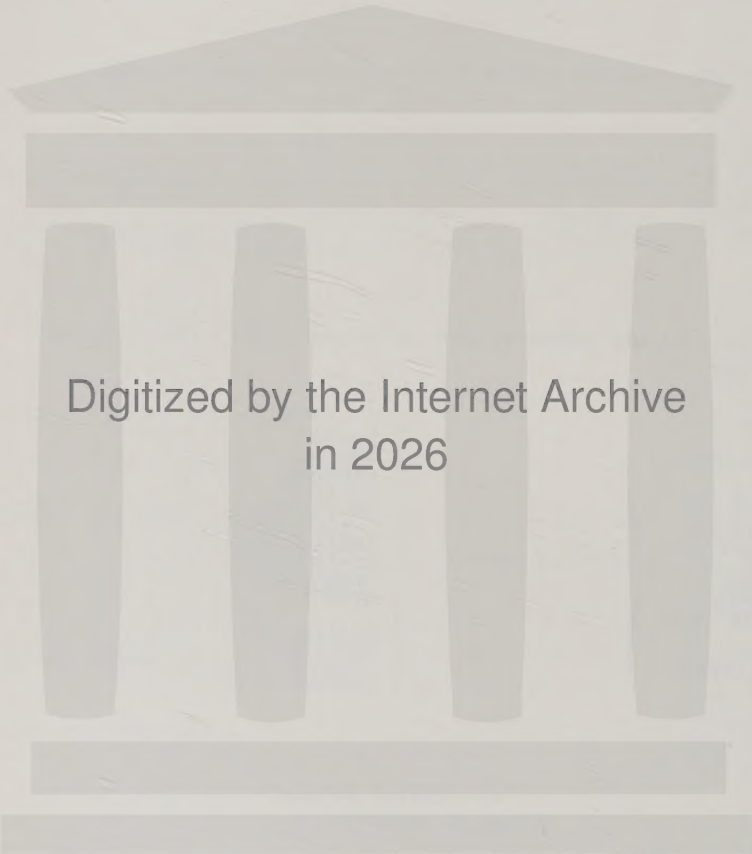
Contribution à l'étude du Diagnostic et du Traitement du Coma barbiturique

Président : BAUDOIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1940



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE. A MA MERE

*Témoignage de ma reconnaissance et de
ma profonde affection.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTUR DUVERGER

MONSIEUR LE DOCTEUR DURBIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR LERAT (*In memoriam*)

MONSIEUR LE DOCTEUR VIEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEROUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR SEBILLEAU

A MON AMI LE GAL

*Dont l'aide me fut très précieuse dans
l'élaboration de cette thèse.*

INTRODUCTION

Les dérivés de la malonylurée étaient connus et utilisés en thérapeutique, depuis fort peu de temps lorsque l'on eut à enregistrer les premiers comas par intoxication barbiturique. C'est que, grâce à une vulgarisation extrêmement rapide, ces produits avaient été aussitôt adoptés par le public.

En effet, n'est-ce pas un soulagement à la douleur physique ou morale, que vient chercher le malade au cabinet du médecin ? Or, les barbituriques apportaient précisément le soulagement espéré, et ceci d'une façon certaine, immédiate, et sans aucun danger, du moins le pensait-on.

D'autre part, il était très facile de s'en procurer puisque, jusqu'à la loi de novembre 1937, il n'était même pas besoin pour cela, d'une ordonnance. Tout ceci explique la faveur extrême dont jouissaient ces produits auprès des malades, et principalement auprès des sujets atteints de maladies nerveuses, les insomniaques, les anxieux surtout ; car les barbituriques présentent l'avantage d'agir à la fois contre la douleur et l'insomnie, symptômes bien souvent associés.

C'est chez de tels malades que l'on enregistra les

ETUDE CLINIQUE

Le diagnostic de coma barbiturique peut être posé aisément, dans certains cas, grâce aux signes concomitants : l'entourage peut fournir des indications précises, ou bien on a trouvé auprès du malade un tube de gardénal, vide. Dans l'un et l'autre cas il n'est pas besoin de chercher davantage.

D'autre part, le coma peut être peu profond : soit que l'on voie le malade dès la phase prodromique de l'intoxication, mais ceci est exceptionnel, car cette phase n'a qu'une durée de 20 à 25 minutes ; soit que la dose absorbée soit insuffisante, il s'agit alors simplement de l'ivresse barbiturique, analogue, jusqu'à un certain point, à l'ivresse morphinique. Dans les deux cas, le malade répond, plus ou moins bien il est vrai, aux questions qui lui sont posées, et peut donner des indications sur la nature de l'intoxication.

A un degré de plus, le malade est trouvé étendu sans mouvement, dans un sommeil profond ; il réagit difficilement aux excitations, réussit parfois à balbutier quelques vagues réponses qui peuvent mettre sur la voie du diagnostic : c'est la léthargie barbiturique, qui rappelle, en plusieurs points, celle de l'encéphalite épidémique.

Mais le plus souvent les choses n'en restent pas là. Peu à peu le coma s'accroît et, à la période d'état la résolution musculaire est totale. Toute sensibilité a disparu, les réflexes sont abolis ; les pupilles sont le plus souvent en mydriase, et le réflexe d'accommodation à la lumière est paresseux ou supprimé.

Le malade respire lentement, mais régulièrement ; souvent, on notera de la dyspnée, dyspnée sine materia, due uniquement, tout au moins au début, à l'intoxication des centres bulbaires (Duvoir). La déglutition est difficile, les troubles sphinctériens (incontinence et surtout rétention) sont de règle. Le pouls est régulier, plus ou moins affaibli, un peu accéléré dans certains cas.

La température, au début presque normale, en général, s'élève au bout de 24 à 48 heures en clocher à 40°-40°5, pour retomber à 37° dans le même laps de temps. Cette « fièvre barbiturique » paraît indépendante de toute complication, indépendante aussi des doses du poison et de la gravité de l'intoxication.

Souvent on notera une congestion diffuse des téguments, des sueurs profuses, une hypersécrétion salivaire, quelques convulsions.

Dans certains cas, c'est le « carus » des anciens auteurs, le tableau clinique est plus grave encore : le faciès est grisâtre ou livide, les lèvres bleuâtres, les pupilles sont en myosis, la respiration est embarrassée et irrégulière, stertoreuse, quelquefois du type Cheynes-Stokes. Le pouls est imperceptible, les bruits du cœur sourds et rapides. Enfin on notera de la car-

phologie, des soubresauts tendineux. Tous ces signes, ainsi que l'effondrement tensionnel, traduisent un état grave de défaillance cardiaque.

Si, à ce tableau, s'ajoutent encore de l'hypothermie, une oligurie extrême ou même de l'anurie, on devra porter un pronostic très sombre.

Quelquefois, au milieu même de la période léthargique, surviennent des épisodes délirants, surtout nocturnes, d'ordre confusionnel, avec agitation ataxo-dynamique et délire hallucinatoire, réalisant le tableau classique du coma vigile.

Souvent enfin, on pourra noter des troubles oculomoteurs : nystagmus et surtout diplopie, ophtalmoplégie externe nucléaire légère et fugace.

De tels signes traduisent évidemment une imprégnation toxique des centres nerveux. Ainsi aiguillés vers le diagnostic de coma barbiturique, nous en demanderons confirmation au laboratoire par la recherche du toxique dans les liquides organiques. Cette recherche s'effectuant au moyen de diverses réactions chimiques, nous rappellerons brièvement tout d'abord, quelle est la structure chimique des barbituriques et comment ils agissent sur l'organisme.

ETUDE CHIMIQUE

Le mot barbiturique vient du grec barbitos, qui veut dire lyre, et ceci en raison de la forme des cristaux de l'acide barbiturique ou malonylurée, qui forme le noyau fondamental de tous ces corps.

La malonylurée est obtenue par combinaison de l'acide malonique à l'urée. Il est à remarquer que ce corps n'est pas hypnotique mais seulement hypnogène. A sa molécule peuvent être fixés toute une série de radicaux organiques dits hypnophores, qui lui confèrent des propriétés hypnotiques.

MODE D'ACTION DES BARBITURIQUES

Les différents radicaux substitués peuvent avoir des actions très différentes : ainsi le dérivé di-méthylé de l'acide malonique n'est pas hypnotique, au contraire du dérivé di-éthylé ou véronal.

D'une façon générale, les barbituriques sont peu solubles dans l'eau, solubles dans les solutions alcalines, très solubles dans les lipoïdes, et l'on admet que, en raison, précisément, de leur solubilité dans les lipoïdes, ils peuvent pénétrer dans les cellules nerveuses et diffuser dans leur protoplasme ; ainsi s'expliquerait leur action hypnotique.

De plus, d'après certains auteurs, leur différence d'action s'expliquerait par la valeur plus ou moins grande du rapport :

Solubilité dans les lipoides

Solubilité dans l'eau

Leur pouvoir hypnotique étant en raison inverse de leur solubilité dans l'eau, et en raison directe du coefficient de partage, conformément à la théorie de Meyer et Overton.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les barbituriques agissent électivement sur les centres sous-thalamiques, et, à forte dose, sur le cortex, dont ils modifient le pouvoir excito-réflexe. Mais avant de diffuser dans l'ensemble de l'organisme, le toxique, absorbé par voie digestive, passe obligatoirement par l'étape hépatique.

L'accumulation de dérivés barbituriques dans le foie a pu être démontrée par le dosage de ces substances dans les viscères des intoxiqués.

Trémolières, Tardieu et Corteaud donnent les chiffres suivants :

— foie	0,39 %
— cerveau.	0,13 %
— rate	0,04 %
— sang.	0,01 %
— autres organes....	0,03 à 0,06 %

Le foie contient donc environ 10 fois plus de substances toxiques que la plupart des autres viscères.

L'examen histologique du foie révèle, à côté d'une congestion vasculaire diffuse, des lésions parenchymateuses variables : tantôt seulement une tuméfaction discrète des cellules hépatiques, tantôt des lésions plus accusées de dislocation trabéculaire ou d'hépatite dégénérative. Meisener insiste sur la disparition très rapide des réserves glycogéniques, et signale dans quelques cas une surcharge graisseuse discrète.

Ces modifications histochimiques, cette congestion hépatique sont à rapprocher des lésions dues à l'intoxication urémique, lésions que Rubens-Duval interprète comme des manifestations de l'activité antitoxique du foie vis-à-vis de substances azotées nocives.

Ces faits conduisent à penser que le foie n'exerce pas seulement sa fonction d'arrêt vis-à-vis des barbituriques, mais également sa fonction antitoxique, en modifiant la structure chimique de ces corps ; on a voulu en trouver la preuve dans l'élévation de l'azotémie, qui survient vers le troisième jour de l'intoxication, et qui résulterait de la libération de l'urée aux dépens des barbituriques.

Cependant, au cours des intoxications massives, le foie est incapable de fixer la totalité du toxique ; il semble même qu'une partie du poison retenu par le foie s'en échappe comme par vagues successives

(Massières et Beaumont) et vient, par la voie circulatoire, diffuser dans tout le reste de l'organisme.

La plus grande partie du toxique qui a franchi la barrière hépatique va se fixer sur les centres nerveux cérébro-spinaux et en particulier sur les centres végétatifs de la région diencephalique. Et c'est précisément à la dépression, puis à l'inhibition des centres régulateurs basilaires que le coma barbiturique doit sa physionomie particulière; la léthargie tout d'abord, dépend de l'atteinte du centre régulateur du sommeil; la fièvre est due à un dérèglement des centres thermo-régulateurs basilaires; de même les variations de la formule sanguine obéissent vraisemblablement au même mécanisme.

Cette atteinte des centres basilaires est nettement mise en relief dans une observation rapportée par MM. Lamy et Pellat, dans le *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon* (août 1938). Ces auteurs citent un cas, jusqu'alors unique dans la littérature médicale, de diabète insipide, immédiatement consécutif à une intoxication par le gardénal. Le sujet ne présentait aucun antécédent; les divers examens (fond d'œil, glycosurie et glycémie provoquées, B. W...) ont été négatifs; la glycémie était normale, de même que l'examen des urines; la radiographie du crâne a montré une selle turcique normale. En un mot, l'étiologie toxique était certaine. L'affection s'explique par le mécanisme suivant:

La gardénal a irrité passagèrement le centre hypnique et le centre thermique de la région infundi

bulo-tubérienne, provoquant un état semi-comateux fébrile passager.

Mais en même temps, il a irrité de façon durable, le centre régulateur de la diurèse, tout proche des centres précédents, provoquant un diabète hydrurique persistant.

Mais cette atteinte des centres nerveux reste longtemps purement fonctionnelle avant qu'il ne se produise des lésions véritables. On peut en déduire des enseignements très précieux pour le traitement.

ELIMINATION DES BARBITURIQUES

En résumé, nous avons vu le toxique, introduit dans l'organisme, submerger la digue hépatique et envahir ensuite tout l'organisme, par l'intermédiaire de la circulation.

A ce moment, on peut donc le mettre en évidence dans le sang, puis dans le liquide céphalo-rachidien. Mais déjà le rein a commencé à l'éliminer.

L'élimination des barbituriques est en effet presque immédiate : dix à vingt minutes suffisent si le rein est sain, pour voir apparaître le toxique dans l'urine. L'élimination est relativement rapide pendant les trois premiers jours qui suivent l'absorption du poison, puis moins importante, mais elle se prolonge encore une dizaine de jours ; dans les intoxications faibles, elle atteint les neuf dixièmes du toxique ingéré, 40 à 50 % seulement dans les intoxications massives (Duvoir).

Nous avons étudié cette élimination chez un certain nombre de malades, dont nous nous étions préalablement assuré que le fonctionnement hépatique était normal, grâce à l'épreuve de la galactosurie provoquée.

A ces malades nous avons fait absorber du gardénal, journellement, pendant quinze jours, aux doses thérapeutiques habituelles, soit deux comprimés de 0,10 par jour. Nous avons noté le volume urinaire excrété, et les quantités de substances éliminées chez six malades. Nous avons trouvé :

Dans cinq cas : élimination comprise entre 22 et 28 %.

Dans le dernier : élimination de 18 %.

L'élimination paraît donc être plus rapide chez les intoxiqués que chez les sujets normaux.

En même temps, une ponction veineuse a été faite, le dixième et le quinzième jour chez chaque malade, pour rechercher dans le sang le gardénal. Ces diverses recherches ont donné des résultats d'une intensité comparable, sans que d'ailleurs nous nous soyons appliqué à doser le gardénal présent.

Nous avons agi de même en ce qui concerne le liquide céphalo-rachidien, mais pour ne pas fatiguer inutilement les malades par deux ponctions lombaires trop rapprochées, nous avons procédé de la façon suivante : — chez nos six malades, nous avons échelonné les ponctions lombaires selon le tableau suivant :

- malade 1 : le dixième jour.
— 2 : le onzième jour.
— 3 : le douzième jour.
— 4 : le treizième jour.
— 5 : le quatorzième jour.
— 6 : le quinzième jour.

De cette façon, nous avons des résultats comparables dans l'ensemble. Dans le liquide céphalo-rachidien de chacun, nous avons recherché qualitativement le gardénal. Les réactions ont été très nettement positives dans tous les cas.

Nous voyons donc qu'il est possible de rechercher le toxique dans l'urine, le sang et le liquide céphalo-rachidien, mais la recherche des différents barbituriques n'y présente pas les mêmes difficultés.

RECHERCHE DANS L'URINE

Il est à noter, en premier lieu, que l'urine peut être d'une coloration très foncée, qui peut gêner une réaction colorée directe sans extraction préalable. Nous avons suivi pour celle-ci la méthode indiquée par M. Fouchet (*Journal de Pharmacie et Chimie*, 1933).

L'urine est traitée par le réactif de Courtonne (acétate neutre de plomb). On épuise à l'éther, puis on lave à l'eau. Le barbiturique passe dans l'éther, mais peut être entièrement cédé à une solution aqueuse ammoniacale à 4 %, ce qui donne une solution alcaline du barbiturique.

On en chasse l'ammoniaque par chauffage au bain-marie. On caractérise le corps par formation d'un précipité coloré par le réactif cupripyridique.

Cette méthode (qui n'est pas un dosage) demande environ une heure, et nécessite une instrumentation relativement importante.

De plus, les malades comateux présentent souvent des troubles sphinctériens, et il peut être difficile, sinon impossible, de recueillir, même par sondage, suffisamment d'urine pour pouvoir effectuer la recherche du toxique.

Enfin il est à signaler que, souvent après l'absorption de barbituriques allylés (tels le Dial) le produit absorbé n'est plus retrouvé en nature dans l'urine, en raison de sa destruction dans l'organisme par le foie et les reins.

RECHERCHE DANS LE SANG

On sait que le traitement classique de l'intoxication barbiturique commençait par une saignée. Il était donc facile de recueillir une quantité suffisante de sang pour y rechercher le barbiturique, lorsque d'autres signes orientaient le diagnostic dans ce sens. Mais pour caractériser le toxique dans le sang, il est absolument nécessaire de l'isoler, car les albumines et la coloration du sang rendent impossible toute réaction colorée directe.

Nous avons utilisé la méthode de MM. Cheramy et Lobo, méthode basée sur l'emploi de l'acétone comme agent extracteur.

Le sang est chauffé avec de l'acétone au réfrigérant à reflux, en présence d'acide tartrique. La solution acétonique du toxique ainsi obtenue est décantée et évaporée. Le résidu cristallin, s'il existe, est examiné et traité suivant les méthodes colorées habituelles (au nitrate de cobalt au 1/100^e, avec l'ammoniaque au 1/10^e, coloration violette, ou bien avec le cyanure de potassium au 1/10^e, coloration mauve).

Ces diverses opérations demandent environ deux à trois heures, temps trop long pour pouvoir instituer le traitement avec son maximum d'efficacité. De plus elles exigent un appareillage (réfrigérant à reflux) d'une manipulation assez compliquée.

RECHERCHE DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Le liquide céphalo-rachidien, au contraire, est normalement incolore, très peu albumineux ; il est aisé, enfin, de l'obtenir par ponction. Nous nous sommes adressé, pour la recherche des barbituriques, à la méthode de Parri, modifiée par Griffon et Lebreton.

On ajoute au liquide suspect (2 ou 3 cc.) 0 cc. 5 d'une solution de nitrate de cobalt à 3 ‰ dans l'alcool absolu et 0 cc. 1 d'une solution de diéthylamine à 1 % dans l'alcool absolu. On obtient une teinte violet-mauve suivant le barbiturique en cause.

Ainsi donc, nous voyons que la recherche des dérivés de la malonylurée dans le sang et dans l'urine nécessite un matériel relativement important et des opérations assez compliquées, qu'on ne pourrait tou-

jours pratiquer facilement dans une salle d'hôpital ou en clientèle; d'autre part, ces manipulations nous feraient perdre un temps précieux.

Au contraire, la recherche dans le liquide céphalo-rachidien s'effectue à l'aide d'une réaction facile, rapide, ne demandant qu'un minimum d'outillage : réaction directe sans défécation ni extraction préalable, qui ne prend pas plus de temps qu'une recherche de sucre ou d'albumine dans l'urine.

Enfin, la ponction lombaire est toujours possible; une seule exception, la présence de contractures. Dans un article de la Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier (avril 1937), MM. Euzière, Lafon, Aussilloux et Mlle Nicols, rapportant un cas d'intoxication aiguë par le véronal, insistent sur la rareté des contractures au cours du coma barbiturique, sur la difficulté du diagnostic dans ces cas et l'importance de la collaboration du laboratoire qui permet d'éviter de grossières erreurs thérapeutiques. On recherchera alors le toxique, non plus dans le liquide céphalo-rachidien, mais dans le sang ou mieux dans les urines.

On pourrait se demander si le toxique présent dans le liquide céphalo-rachidien s'y trouve toujours en quantité suffisante pour donner une réaction positive. Or, dans les recherches que nous avons pu faire sur des malades qui absorbaient régulièrement 0 gr. 20 de gardénal par jour avec une élimination urinaire de 20 % environ, les réactions obtenues étaient très nettes. A fortiori, chez des intoxiqués ayant absorbé

des doses massives de toxique (un tube de gardénal par exemple, pouvant contenir 1 gramme de barbiturique) il devait être facile d'obtenir des réactions d'une netteté absolue.

C'est ce que nous a montré l'expérience, dans les diverses observations de comas barbituriques que nous rapportons.

De plus, nous avons pu nous rendre compte également que certains barbituriques, tels que les dérivés allylés, qui étaient décomposés dans l'urine, passaient en nature dans le liquide céphalo-rachidien, et permettaient, par conséquent, les réactions d'identification.

Or, on peut mettre le toxique en évidence dans le liquide céphalo-rachidien dès la première demi-heure qui suit son absorption. On conçoit ainsi tout l'intérêt de la méthode, qui permet la mise en œuvre immédiate et, autant qu'on puisse dire, à coup sûr, d'un traitement spécifique.

TRAITEMENT DES INTOXICATIONS BARBITURIQUES

Jusqu'à ces dernières années, les intoxications étaient dues principalement au véronal, et le traitement consistait à faire des lavages d'estomac en premier lieu; puis à combattre l'hébétude et la somnolence par des tonicardiaques, huile camphrée, coramine et par des inhalations d'oxygène.

Mais le lavage d'estomac a l'inconvénient d'être brutal et, ainsi que le signalent Sciclounoff et Henry, il risque de déclencher un collapsus grave chez ces malades en état de défaillance cardiaque plus ou moins prononcée.

Nous avons vu en étudiant la physiopathologie de l'intoxication, que l'atteinte des centres nerveux était tout d'abord fonctionnelle et n'entraînait de lésions véritables que beaucoup plus tardivement.

C'est ainsi qu'on a été amené à faire intervenir un antagoniste physiologique du poison. Le premier utilisé fut la strychnine, qui, actuellement encore, reste à la base du traitement de l'intoxication barbiturique.

Le mécanisme de l'action thérapeutique de la strychnine a donné lieu à beaucoup de discussions.

On a d'abord voulu l'expliquer par la phylaxie : la strychnine prendrait la place du toxique dans la cellule nerveuse. Mais on peut objecter que, dans ce cas, à l'intoxication barbiturique devrait succéder une intoxication par la strychnine. Or, ce n'est jamais le cas, sauf quelques rares exceptions, où, plutôt, semble jouer seule la sensibilité particulière du sujet à la strychnine.

La deuxième théorie proposée fut celle de l'antagonisme : l'action de la strychnine serait opposée à celle du barbiturique; il y aurait donc neutralisation du toxique, à condition que la strychnine soit injectée en quantité suffisante. Mais à cela on peut répondre que la strychnine agit surtout sur la moelle, les barbituriques surtout sur le système nerveux. Sans doute, ces deux substances ont, sur le centre respiratoire, une action un peu antagoniste, mais cela ne suffit pas à expliquer entièrement le mécanisme de l'action thérapeutique de la strychnine.

D'ailleurs, les barbituriques, même à doses élevées, ne guérissent pas toujours l'intoxication strychnique, tandis que la strychnine a une action constante dans l'intoxication par les barbituriques, si bien que l'on a pu dire qu'elle en constitue vraiment le médicament spécifique.

On a donc cherché ailleurs la solution du problème; la nouvelle théorie proposée fut celle de l'antidotisme.

On dit qu'il y a antidotisme physique entre deux

substances quand l'une neutralise l'autre en mettant obstacle à son arrivée au lieu d'action électif.

D'autre part, l'antidotisme chimique consiste dans la modification de la structure chimique d'une substance sous l'action d'une autre substance. Ainsi, certains auteurs ont pensé qu'il se forme entre la strychnine et le barbiturique une combinaison atoxique, ou, tout au moins hypotoxique. Cette combinaison a pu être, en effet, réalisée *in vitro*, le précipité le plus apparent étant celui de la combinaison du sonéryl sodé et du sulfate de strychnine. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, novembre 1935). Ce précipité serait un « complexe strychno-barbiturique » de proportions définies et pouvant être considéré comme un corps distinct, comme tend à le prouver l'étude de ses propriétés chimiques et physiologiques.

Mais rien ne prouve qu'un tel corps puisse se former *in vivo*, étant donné surtout les tensions superficielles des différents liquides organiques, qui limitent au moins les vitesses de combinaison des corps.

Au sujet de cette théorie, on peut reprendre l'objection à laquelle donnait lieu la théorie de l'antagonisme: pourquoi n'obtient-on pas les mêmes effets dans le traitement, par les barbituriques, de l'intoxication strychnique?

Il semble donc, en définitive, que le rôle principal dans l'action de la strychnine revienne à l'antidotisme, mais que, selon la théorie de Chavany, l'antagonisme des deux substances intervienne également, de

la façon suivante: les dérivés de la malonylurée diminuent l'excitabilité de la substance nerveuse et augmentent la chronaxie, tandis que la strychnine augmente l'excitabilité et diminue la chronaxie.

Un autre antagoniste physiologique des barbituriques est la *picrotoxine* (alcaloïde de la coque du Levant).

Dans les annales de clinique et pharmacodynamie, en 1937, MM. Kline, Bigg et Withney, publiaient les faits suivants:

La Picrotoxine abrège l'intoxication barbiturique si les doses de toxique absorbées sont voisines des doses mortelles; elle permet de préserver la vie si les doses atteignent ou dépassent la dose mortelle.

Son action serait en même temps corticale et médullaire et serait, non pas destructrice des dérivés barbituriques, mais antagoniste physiologique.

Les auteurs citaient le cas d'un étudiant qui avait absorbé trois grammes de barbiturique : traitement: trente-trois injections sous-cutanées de 3 milligrammes de picrotoxine (dose normale par 24 heures), en 16 heures. Guérison.

Mais la picrotoxine, comme la strychnine sont dépourvues d'efficacité vis-à-vis des désordres circulatoires dont dépendent les deux complications majeures du barbiturisme aigu: le collapsus vasculaire et les infections pulmonaires (Flandin).

Aussi complète-t-on leur action par les *analeptiques centraux* : caféine, camphre et certains dérivés

de la phényléthylamine et de la pyridine: camphramine et acide pyridine carbonique, ou coramine, en particulier; ces analeptiques centraux possèdent en effet une action thérapeutique manifeste sur les troubles respiratoires et circulatoires déterminés par les barbituriques.

Nous rappellerons à ce sujet une observation de MM. Sciclounoff et Henry (de Genève) : ces auteurs signalent que l'étude de trente cas d'intoxication barbiturique leur fait préférer les analeptiques centraux à tous les autres procédés thérapeutiques. Les résultats obtenus dans un grand nombre de cas cités dans la littérature médicale confirmeraient cette préférence. Les auteurs préconisent un traitement d'attaque par les analeptiques centraux, traitement qui doit être précoce et comporter des doses massives d'emblée, en injections intraveineuses, que l'on répétera au moins toutes les trente minutes, durant trois heures.

C'est en cas d'échec seulement qu'ils recourent à la strychnothérapie, en évitant les doses trop fortes.

Le collapsus circulatoire sera combattu par les *analeptiques vasculaires périphériques*, qui possèdent une action synergique des analeptiques centraux et constituent une utile médication adjuvante. Les synergies les plus employées sont celles de l'adrénaline et du camphre, de la pressédrine et de la camphramine. (Société de Thérapeutique, février 1938).

Dans un ordre d'idées tout à fait différent, MM. Carrière, Huriez et Willoquet ont étudié l'action thérapeutique de l'*alcooléthylique* administré par *voie intraveineuse en solution à 30 %*. Cet emploi est vivement critiqué par Flandin : cet auteur considère en effet que l'alcool est, au même titre que la malonylurée, un dépresseur des centres végétatifs axiaux. Cependant, l'action favorable de l'alcoolothérapie peut s'expliquer par un mécanisme de phylaxie: l'alcool, toxique bénin, en se fixant sur certaines cellules nerveuses encore indemnes, les protégerait d'une atteinte plus redoutable due aux barbituriques. Ainsi ce traitement serait-il légitime, et particulièrement indiqué lorsque l'on redoute une complication pulmonaire, en raison de l'action antiseptique de l'alcool.

A côté de cette méthode de traitement, nous signalerons un procédé relativement récent, le *lavage du sang* — terme emprunté à Dastre et Loye, qui l'ont employé pour désigner le nettoyage produit sur le sang par le bref séjour dans la circulation de sérum physiologique introduit en larges quantités dans la veine. Les injections intraveineuses massives de solutions isotoniques glucosées ou salées, d'un volume allant de un tiers à un quart du poids, produisent chez le chat:

a) le raccourcissement de la durée de la narcose produite par une dose anesthésique moyenne de barbiturique, raccourcissement de un tiers à un demi par rapport aux témoins.

b) doublent l'élimination précoce de la drogue dans l'urine.

Sous l'effet de ces injections massives, des animaux ayant reçu deux ou trois fois la dose mortelle de barbiturique guérissent de façon complète et définitive.

L'action de ces injections massives semble dépendre de la faculté que possède le liquide injecté de dissoudre une partie de la drogue qui, autrement, s'accumulerait jusqu'à atteindre la concentration toxique dans le tissu nerveux, et de la distribuer parmi les tissus qui ne sont pas spécifiquement affectés par elle; quand le produit est excrété par les reins, l'urine contient des barbiturates en concentration plus élevée que dans n'importe quel autre tissu du corps. (*Presse Médicale*, 17 septembre 1938).

TECHNIQUE DE LA STRYCHNOTHERAPIE

Malgré des résultats incontestables, ces différentes méthodes de traitement de l'intoxication barbiturique ne sauraient constituer que des adjuvants: dès le diagnostic posé, c'est à la strychnine que l'on aura recours, d'après la technique suivante (Giroux): puisque la strychnine agit en partie, comme antagoniste des barbituriques, la dose thérapeutique ne sera pas atteinte tant que les effets pharmacodynamiques de cette drogue ne se produiront pas: ainsi la réapparition, puis l'exagération des réflexes tendineux constitue le test le plus simple et le plus précis pour la détermination de la dose utile.

Cette dose utile doit être administrée d'emblée: injection intraveineuse massive, continue et très lente (5 milligr. par minute environ, ou 5 cc. de la solution), sous le contrôle permanent de l'étude des réflexes tendineux, sensitifs, douloureux, sensoriels, etc...; lorsque ceux-ci réapparaissent de façon vive, on arrête aussitôt l'injection, la dose utile est atteinte. La strychnine est en effet très diffusible et son action est immédiate, si bien que l'on n'a pas à redouter des accidents de strychnisme par accumulation.

Mais cette dose utile, injectée d'emblée, n'est généralement pas suffisante, aussi doit-on la renouveler de demi-heure en demi-heure, puis toutes les heures jusqu'au réveil, toujours sous le contrôle rigoureux des réflexes. Ainsi le malade est constamment sous l'influence de la dose physiologiquement utile de strychnine.

On arrive ainsi à injecter des doses considérables de strychnine, dépassant de beaucoup la dose mortelle pour un sujet normal. Nous rappellerons à ce propos une observation très caractéristique de MM. Théobald, Ferrabouc et Blanchard (*Presse Médicale*, 12 octobre 1938). Ces auteurs ont traité un sujet qui avait tenté de se suicider en absorbant 4 grammes de gardénal, et dont l'état était très grave. Il fut injecté 39 cc. 5 de strychnine en 60 heures, par voie intraveineuse. L'efficacité du traitement fut remarquable. Les seuls inconvénients signalés furent une hypo-azotémie accentuée au troisième jour (au lieu de l'hypérazotémie habituelle) et des troubles passagers de la vue.

Certains auteurs ont argué de ces légers accidents, qui relèvent de la toxicité de la strychnine, pour soulever l'objection suivante; ils ont fait remarquer qu'il est difficile de calculer la dose de strychnine nécessaire pour neutraliser physiologiquement le poison, car les symptômes observés ne permettent pas d'apprécier avec assez d'approximation la gravité de l'intoxication: les signes pupillaires, l'intensité du coma, la présence ou l'absence de fièvre ne donnant qu'une très faible indication.

Cette objection tombe d'elle-même devant les résultats obtenus; il importe peu de calculer, même avec une large approximation, la dose de strychnine nécessaire; la dose physiologiquement utile ayant été soigneusement établie d'après la méthode préconisée par Giraux, c'est le seul examen clinique du malade qui devra commander la répétition ou l'arrêt des injections; il faut lutter jusqu'au réveil du malade avec l'arme que nous possédons dans la strychnine, arme dont maintes victoires sur les comas barbituriques ont déjà prouvé l'efficacité. Si l'on a dû enregistrer quelques échecs, ils sont en nombre infime par rapport aux résultats heureux, et ne doivent pas faire abandonner ce mode de traitement.

La strychnothérapie, en effet, ne guérit pas absolument tous les cas d'intoxication barbiturique aiguë, même lorsqu'elle est appliquée correctement et de façon assez précoce; car, de même que la tolérance aux barbituriques est très variable suivant les sujets, de même la susceptibilité individuelle à la strychnine

peut intervenir dans la manière dont le malade réagit au traitement. Ainsi, nous avons pu noter chez l'une de nos malades, une intolérance grave à de faibles quantités de strychnine (Observ. I). Par contre, on sait que la strychnine est très bien supportée par les alcooliques.

En résumé, pour combattre les phénomènes d'ordre toxique proprement dit, dus aux barbituriques (le coma), on utilisera le sulfate de strychnine; contre les désordres circulatoires (le collapsus), les analeptiques centraux; enfin on n'omettra jamais, surtout si des troubles respiratoires, une température élevée, persistante, font craindre des complications pulmonaires infectieuses, de pratiquer des inhalations de carbogène. Mais là, ce sont les tonicardiaques, les analeptiques vasculaires périphériques qui jouent le rôle le plus efficace, car les foyers d'œdème ou d'apoplexie pulmonaire, foyers qui se traduisent dès les premières heures de l'intoxication par une zone de submatité aux deux bases, avec bouffées de râles fins ou même un souffle apparaissant brusquement et disparaissant quelquefois de même, sont dus au trouble apporté dans la petite circulation. S'ils persistent, joints à l'élévation thermique et à une leucocytose durables, il faudra redouter l'infection secondaire, la broncho-pneumonie, souvent fatale sur ce terrain de lésions primitivement mécaniques.

PRONOSTIC

Ces lésions pulmonaires infectieuses forment, avec le collapsus cardiaque, les principaux éléments sur lesquels on s'appuiera pour porter un pronostic.

Nous avons vu, en effet, que la gravité de l'intoxication n'était pas absolument fonction de la dose de drogue ingérée, car l'action du toxique est variable avec la susceptibilité du sujet, son âge, l'état de ses organes. On se basera plutôt, pour apprécier la gravité du cas, sur certains éléments du syndrome clinique; outre les complications pulmonaires, la défaillance cardiaque plus ou moins prononcée, ce sont: l'intensité du coma, la respiration stertoreuse, l'élévation persistante de la température à un niveau élevé, le myosis, la présence de troubles de lésions antérieures du foie ou des reins (cirrhose surtout). Car la mort sera souvent le fait de ces complications intercurrentes : congestion pulmonaire hypostatique, pneumonie, œdème aigu, parfois néphrite aiguë hémorragique.

Au contraire, les éléments qui permettront de porter un pronostic relativement favorable sont: le délire et les troubles mentaux, les érythèmes toxiques, la mydriase (Nakache).

Sous l'influence de la strychnothérapie, au bout d'un temps plus ou moins long, on voit alors réapparaître la sensibilité aux excitations, puis les réflexes oculaires, les réflexes tendineux et, peu à peu, le malade sort du coma, réussit à dire quelques mots, à répondre aux questions qui lui sont posées; pendant quel-

ques jours, il conserve une certaine hébétude, qui bientôt se dissipe; parfois pendant quelques semaines le malade traverse une période d'asthénie et de dépression.

Mais la guérison est généralement complète et sans séquelles.

Nous rapportons ici quelques observations de comas barbituriques. La première relate un échec du traitement, échec dû à l'intolérance du sujet à la strychnine. Les tonicardiaques, l'alcool intraveineux, le lavage du sang par le sérum glucosé n'ont pu empêcher une issue fatale.

OBSERVATION I. — Mme B... entre à l'Hôtel-Dieu le 27 juillet 1938, dans un coma profond. On ne peut obtenir de l'entourage aucun renseignement.

A l'examen: Babinski positif à droite. Réflexes tendineux égaux et normaux des deux côtés. Mydriase.

T.A. 22-5/9.

T.R. 37°8.

Examen des urines: pas de sucre ni d'albumine. Une P.L. est pratiquée: liquide limpide, donnant au manomètre de Claude: 25-30-25. (Epreuve de Queeekens-tedt-Stookey).

Recherche des barbituriques dans le liquide céphalo-rachidien par la réaction de Parri modifiée: positive.

Albumine = 1 gr. 04 par litre.

Urée = 0,61 par litre.

16 lymphocytes par mm³.

B.W.: faiblement positif.

Traitement: Sulfate de strychnine. La première injection intraveineuse de 1 cc. est bien supportée. Une heure après, seconde injection, mais sous-cutanée, de 1 cc. également: on note une légère tétanisation qui disparaît rapidement.

Deu heures après, nouvelle injection intraveineuse de 0 cc. 5 seulement : au bout de quelques minutes, tétanisation intense de tout le corps.

Devant cette intolérance strychnique, survenant après l'administration de 2 cc. 5 seulement, on arrête cette médication. On essaye alors les injections intraveineuses d'alcool à 33 %, le sérum glucosé, tout en continuant l'administration de toni-cardiaques. Mais pendant toute la journée du 28 juillet, la malade conserve une légère raideur qui s'exagère par le contact.

Décédée le 29 juillet.

OBSERVATION N° II. — Mme S..., 32 ans, entre à l'Hôtel-Dieu le 16 juillet, dans un coma complet. Abolition des réflexes. Pas de Babinski. Troubles sphinctériens.

T.R.: 38°2.

On apprend par l'entourage que, très déprimée à la suite de chagrins intimes, la malade a ingéré le contenu de deux tubes et demi de gardénal à 5 cc., soit 2 gr. 50, plus quelques centimètres cubes de laudanum de sydenham.

On tente, mais en vain, un lavage d'estomac. Devant l'impossibilité d'obtenir des urines par suite de troubles sphinctériens, une P.L. est pratiquée. On

obtient au manomètre de Claude les chiffres suivants : 40-45-40 (ponction pratiquée en position assise). Liquide limpide.

Réaction de Parri fortement positive.

Traitement : sulfate de strychnine : un centigramme toutes les heures. (Injections alternativement intra-veineuses et sous-cutanées).

Coramine : 3 ampoules de 2 cc.

Révulsion.

Au bout de 9 heures environ, après avoir reçu 8 cc. de strychnine, la malade sort progressivement du coma.

Le lendemain seulement, nous avons pu recueillir des urines, qui ont montré une réaction de Parri positive. Ni sucre, ni albumine. Traces d'acétone.

T.R. : 39°2 le matin, 40°2 le soir.

La révulsion amène une légère amélioration.

Le 18 juillet, soit deux jours après le début de l'intoxication, on note une légère glycosurie; les traces d'acétone persistent. De plus, on remarque une parésie de l'accommodation. Les réflexes à la lumière sont conservés.

On injecte 0 gr. 10 d'acécoline et une ampoule de coramine.

T.R. : 38°5 le matin, 37°2 le soir.

Le lendemain, la parésie de l'accommodation a disparu. L'état général est très amélioré. La malade a toute sa conscience et parle très bien.

Le 20 juillet, la température remonte à 38°7 le matin; la région lombaire droite est douloureuse,

spontanément; douleur exagérée par la pression. De même au niveau des points urétéraux droits.

Urines troubles, laissant un dépôt abondant.

L'analyse chimique des urines révèle des traces d'albumine. Pas de sucre. Pas d'acétone. Barbituriques à l'état de traces.

L'analyse cyto-bactériologique donne le résultat suivant : présence d'hématies. Pas de leucocytes. Pas de bactéries visibles. Pas de cylindres.

Culture stérile.

Urée sanguine : 0 gr. 32.

Traitement : Rubiazol : 3 grammes pendant deux jours, puis 2 grammes pendant trois jours. Chute de la température.

Deux jours après, la malade sort guérie.

Il est à noter que la malade n'avait jamais eu aucune affection rénale : on est donc en droit de penser que le toxique, en lésant le parenchyme rénal, ou tout au moins en paralysant les défenses de l'organisme, est responsable du développement de l'infection.

OBSERVATION N° III. — Mlle D..., 28 ans, entre à l'Hôtel-Dieu le 20 septembre. Les parents font savoir que, depuis quelque temps, leur fille paraissait triste; mais ils ne peuvent donner aucune indication au sujet du coma présent; le père est en traitement pour syphilis ancienne.

Le coma durerait depuis déjà dix heures environ.

C'est un coma profond. Abolition des réflexes ten-

dineux des deux côtés. Pas de Babinski. Les pupilles réagissent faiblement à la lumière. Elles sont en myosis.

Respiration stertoreuse.

T.R. : 38°9. Pouls : 120.

Rétention urinaire. Le sondage permet de recueillir environ 500 cc. d'une urine fortement colorée : la réaction de Parrri est douteuse en raison de cette coloration; d'autre part, il est à craindre que, en diluant l'urine, la présence du toxique ne soit pas assez abondante pour donner une réaction nette.

Une recherche par extraction de l'urine étant trop longue, on pratique alors une P.L.: liquide clair, une réaction de Parri modifiée, faite immédiatement dans ce liquide céphalo-rachidien, est positive.

Un traitement par la strychnine est aussitôt mis en œuvre (sans faire de lavage d'estomac, étant donné que l'absorption du toxique remonte à dix heures au moins); un aide contrôlant les réflexes, on peut injecter un centigramme et demi, par voie intraveineuse, avant d'avoir une réponse à la percussion. Cette dose est renouvelée trois fois, à des intervalles d'une demi-heure, toujours par voie intraveineuse. En même temps, on injecte : tantôt coramine, tantôt camphre soluble.

Au bout de ce temps, soit après avoir reçu 6 cc. de sulfate de strychnine, la malade commence à sortir du coma. Une cinquième injection de 1 centigr. seulement, est pratiquée une heure plus tard, par voie

sous-cutanée, et renouvelée deux fois à une heure d'intervalle également.

En même temps, révulsion, toni-cardiaques.

Le lendemain matin, soit environ 24 heures après son entrée à l'Hôtel-Dieu, la malade a toute sa conscience; elle avoue avoir absorbé le contenu d'un tube de Didial (ce qui explique en partie la réaction douteuse dans l'urine).

Deux jours après, la malade est complètement guérie.

Il est à noter, par ailleurs, qu'un B.W. pratiqué dans le liquide céphalo-rachidien, s'est révélé positif; ainsi a été dépistée une syphilis probablement héréditaire.

Cette observation est très caractéristique, et apporte une preuve nouvelle de l'utilité de la ponction lombaire pour le diagnostic du barbiturisme aigu.

CONCLUSIONS

Ide, le promoteur de la strychnothérapie en Europe, écrivait, en 1933: « Il ne doit plus y avoir de morts par le véronal ou le gardénal. »

Les faits se sont malheureusement chargés de le démentir. Or, à l'origine de la plupart de ces comas barbituriques mortels, on retrouve souvent un facteur étiologique commun: le retard apporté à la mise en œuvre de la strychnothérapie. Certains auteurs vont même jusqu'à considérer comme pratiquement fatal le pronostic des comas dont le traitement est commencé après la cinquième heure (Chavany).

Il est donc d'un intérêt primordial de pouvoir faire le diagnostic étiologique du coma, afin de mettre en œuvre le traitement dans un délai minimum: on conçoit ainsi tout l'intérêt de la méthode, simple et rapide, qui consiste à rechercher le toxique dans le liquide céphalo-rachidien par une réaction chimique des plus aisées.

D'autre part, la ponction lombaire permet d'écarter immédiatement toute suspicion d'hémorragie méningée et de faire, en cas de réaction de Parri négative, le dosage du glucose et de l'urée si l'on soupçonne une méningite. On ne devra donc jamais hésiter à la

pratiquer, sauf, bien entendu, si le malade est en état de collapsus cardiaque.

Le diagnostic ainsi établi, sur une réaction de Parri positive, on commencera immédiatement le traitement par la strychnine : nous avons vu en effet que les divers traitements proposés après elle ne peuvent prétendre à la remplacer. C'est en cas d'intolérance seulement, que l'on aura recours à la picrotoxine. Mais cette intolérance est relativement rare; aussi pourra-t-on, dans la plupart des cas, injecter d'emblée la dose utile, tout en contrôlant les réflexes, et la renouveler avec persévérance, autant de fois qu'il sera nécessaire. Et l'on peut dire que, malgré certains accidents toxiques, heureusement rares dans les observations publiées jusqu'à ce jour, la strychnothérapie reste le traitement de base de l'intoxication barbiturique, et permet, avec l'aide des analeptiques centraux et vasculaires périphériques, de la combattre jusqu'à la guérison.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- GIRAUX. — Considérations critiques sur le traitement du coma barbiturique. *Thèse de Paris*, 1938.
- DRIZARD. — Acides cyclopentényl-barbituriques en thérapeutique. *Thèse de Paris*, 1934.
- CARRIÈRE et HURIEZ (C.). — Discussion clinique et thérapeutique de onze cas de comas barbituriques. *Presse Médicale*, 23 mars 1935.
- CARRIÈRE, HURIEZ et WILLOQUET. — Des lésions du barbiturisme aigu. *Paris Médical*, 21 juillet 1934.
- CHAVANY. — Du barbiturisme aigu, toxicose neuro-végétative. *Presse Médicale*, 5 décembre 1934.
- MASSIÈRE et BEAUMONT. — Physiologie thérapeutique des intoxications barbituriques. *Presse Médicale*, 2 janvier 1935.
- SCICLOUNOFF et HENRY. — Du traitement des intoxications barbituriques par les analeptiques à action centrale. *Bulletin Soc. Thérap.*, 9 fév. 1938.

